

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

REVIEW ARTICLES

Nuevas perspectivas en el tratamiento de la diarrea aguda del lactante: racecadotril

New perspectives on acute diarrhea in the breastfed infant: racecadotril

MALDONADO J

Departamento de Pediatría, Área de Gastroenterología y Nutrición. Facultad de Medicina, Universidad de Granada. Avda de Madrid, 11, 18012 Granada. España. jmaldon@ugr.es

RESUMEN

El propósito del presente trabajo es realizar una puesta al día del tratamiento de la diarrea aguda del lactante, así como evaluar la eficacia del racecadotril, un nuevo fármaco antisecretores intestinal, en el tratamiento de la diarrea aguda. Se revisan los datos disponibles en la bibliografía referentes al tratamiento de rehidratación y realimentación y sobre racecadotril, en este último caso tanto en experimentación animal como sobre el tratamiento de adultos y niños afectados de diarrea aguda. Los resultados obtenidos ponen de manifiesto que la administración de racecadotril en lactantes y niños es segura y bien tolerada y que disminuye la duración y la severidad de la diarrea.

PALABRAS CLAVE: Diarrea aguda. Antidiarreicos. Antisecretorios intestinales. Racecadotril. Lactante. Niño.

ABSTRACT

The present study aims to provide an update on therapy for acute diarrhea in the breastfed infant and to evaluate the efficacy of racecadotril, a new intestinal antisecretory drug, in the treatment of this disease. A review was undertaken of the literature related to rehydration, refeeding, and racecadotril. Animal experimental studies of this drug were reviewed as well as reports on its use to treat adults and children with acute diarrhea. Results obtained demonstrate that administration of racecadotril to breast-fed infants and children is safe and well tolerated and reduces the duration and severity of diarrhea.

KEY WORDS: Acute diarrhea. Antidiarrhetics. Breast-fed infant. Child. Intestinal antisecretories. Racecadotril.

Recepción: 16-IX-2006

Aceptación: 26-IX-2006

INTRODUCCIÓN

La diarrea aguda representa un importante problema sanitario en todo el mundo, constituye una de las causas más importantes de mortalidad infantil en los países en vías de desarrollo y uno de los principales motivos de ingreso y atención hospitalaria en los países industrializados¹. La diarrea aguda se caracteriza por la alteración de los procesos de absorción y secreción de agua y electrolitos, cuya consecuencia última será la pérdida anormal de ambos por las heces, lo que conlleva un riesgo de deshidratación. Además, la diarrea aguda tiene consecuencias nutricionales y puede llegar a ser causa de malnutrición.

En condiciones normales existe en la luz intestinal un proceso de intercambio de agua

INTRODUCTION

Acute diarrhea is a major health problem throughout the world. It is a prime cause of infant mortality in developing countries and one of the main reasons for hospital admission and care in industrialized countries¹. Acute diarrhea is characterized by alterations in the absorption and secretion of electrolytes and water, ultimately leading to their abnormal loss via feces and dehydration risk. Acute diarrhea also has nutritional consequences and can lead to malnutrition.

In normal circumstances, there is a process of water and electrolyte exchange with the vascular component of the intestinal lumen. Acute diarrhea produces changes in this process, either by inhibiting absorption of sodium or by stimulating

y electrólitos con el componente vascular. La alteración del desplazamiento del agua y de los electrólitos en el organismo durante la diarrea aguda es debido bien a una inhibición de la reabsorción de sodio, o bien a la estimulación de la secreción de sodio, cloro y bicarbonato por el enterocito², que puede estar influido por un aumento de AMP_c o de GMP_c, que induce un aumento de la presión hidrostática en la pared intestinal y una gran secreción de agua y electrólitos hacia la luz intestinal, dando origen a una diarrea de tipo secretor.

La diarrea aguda puede ser debida tanto a factores infecciosos como no infecciosos, siendo con mucho los primeros los más importantes³. Los virus constituyen la principal causa de infecciones entéricas, siendo la infección por rotavirus la que predomina.

TRATAMIENTO

En la terapia de la diarrea aguda se persiguen dos objetivos: a) Prevención y corrección de los trastornos hidroelectrolíticos mediante la rehidratación; y b) Mantener un buen estado nutricional mediante una realimentación precoz y adecuada. Hoy día, la utilización de fármacos es bastante controvertida.

Rehidratación

La enfermedad diarreica aguda responde a la restitución de líquidos por vía oral o endovenosa. La rehidratación oral se fundamenta en que, en la diarrea aguda, los mecanismos de absorción de agua y electrólitos permanecen lo suficientemente activos como para permitir compensar las pérdidas fecales y asegurar un reequilibrio rápido del medio interno. La rehidratación oral aprovecha el transporte de sodio acoplado a glucosa que permanece activo en las diarreas agudas infecciosas causadas por virus o bacterias⁴. La glucosa potencia el transporte de sodio y secundariamente de agua a través de la mucosa intestinal.

Las soluciones para la rehidratación oral están compuestas básicamente por agua, glucosa, sodio, cloro, potasio y bicarbonato o citrato, y su composición tiene importancia crítica para conseguir una absorción óptima⁵⁻⁷. La cantidad

secretion of sodium, chlorine and bicarbonate secretion by the enterocyte². This may be influenced by a rise in cyclic adenosine monophosphate (AMP_c) or guanosine monophosphate (GMP_c), which increases hydrostatic pressure in the intestinal wall and produces a major secretion of water and electrolytes into the intestinal lumen, giving rise to secretory-type diarrhea.

Acute diarrhea may be due to infectious or non-infectious factors, but the former are much more widespread³. Viruses, notably rotaviruses, are the main cause of enteric infections.

TREATMENT

Acute diarrhea therapy has two main objectives: to prevent and correct hydroelectric disorders by rehydration and to maintain a good nutritional status by early and adequate refeeding. The use of drugs in this treatment is controversial.

Rehydration

Acute diarrheic disease responds to oral or endovenous fluid therapy. The success of oral rehydration depends on water and electrolyte absorption mechanisms remaining sufficiently active to compensate for fecal losses and ensure a rapid rebalance of the internal environment. Oral rehydration takes advantage of the transport of sodium bound to glucose, which remains active in infectious acute diarrheas caused by viruses or bacteria⁴. Glucose promotes sodium and secondarily water transport through the intestinal mucosa.

Oral rehydration solutions are largely composed of water, glucose, sodium, chlorine, potassium and bicarbonate or citrate, and the composition is very important for achieving optimal absorption⁵⁻⁷. The amount of fluid absorbed depends on three factors: sodium concentration, glucose concentration, and osmolarity. Maximum water absorption is obtained at a sodium concentration of 40-90 mmol/L, a glucose concentration of 110-140 mmol/L, and an osmolarity of 200-250 mmol/L. A sodium concentration of > 90 mmol/L can lead to hyponatremia, and a glucose concentration of >200 mmol/L can cause a net water loss by increasing the osmolarity of the solution. Lost fluids and electrolytes are replaced by this

de fluido absorbido depende de tres factores: concentración de sodio, concentración de glucosa y osmolaridad. La captación máxima de agua ocurre con una concentración de sodio entre 40 y 90 mmol/L, una concentración de glucosa entre 110 y 140 mmol/L y una osmolaridad entre 200 y 250 mOsm/L. El aumento de sodio por encima de 90 mmol/L, puede conducir a hipernatremia; el aumento de la concentración de glucosa por encima de 200 mmol/L puede originar una pérdida neta de agua al elevar la osmolaridad de la solución. Esta terapia de rehidratación reemplaza los líquidos y electrolitos perdidos, pero no conlleva ni la disminución de las pérdidas de líquidos en las heces ni el acortamiento del tiempo de duración de la diarrea⁸.

Las soluciones para la rehidratación oral no disminuyen el volumen de las heces debido a la osmolaridad relativamente alta por la glucosa que contienen. El reto, por tanto, consiste en administrar glucosa suficiente sin aumentar la osmolaridad de la solución de rehidratación. Eso se ha conseguido sustituyendo la glucosa por polímeros de glucosa de cadena corta provenientes del arroz o de otros cereales⁹. Se ha comprobado que estas soluciones no solo son tan efectivas como la glucosa para corregir la deshidratación¹⁰, sino que también ofrecen la ventaja adicional de suministrar un mayor aporte energético y de reducir el volumen de las heces y la duración de la diarrea, disminuyendo así la morbilidad y los costos del tratamiento. Este efecto se ha observado en niños con cólera pero no en los casos de diarrea no colérica¹¹. La sustitución de la glucosa por otros sustratos como aminoácidos no ha aportado ventajas terapéuticas¹¹.

Otra posibilidad para disminuir la duración de la diarrea y el volumen de las heces es la incorporación de la *fibra soluble* a las soluciones de rehidratación oral. La fermentación de la fibra por la microbiota del colon genera ácidos grasos de cadena corta (butirato, propionato y acetato) que son absorbidos por la mucosa del colon estimulando la absorción de sodio, cloro y agua y disminuyendo las pérdidas a través de las heces¹². Ejercen, además, un efecto trófico directo sobre la mucosa del colon y probablemente un efecto indirecto sobre la mucosa del intestino delgado a través de la síntesis hepática de glutamina¹³. El butirato es el más activo en la estimulación de la absorción de sodio y la pectina destaca por el alto nivel que alcanza en la producción

rehidratación approach, but there is no reduction in fluid losses via feces or in diarrheal duration⁸.

Feces output is not reduced by oral rehydration solutions because their glucose content gives them a relatively high osmolarity. The challenge is to produce a solution that has reduced osmolarity but adequate glucose content. This has been achieved by replacing glucose with short-chain glucose polymers from rice or other cereals⁹. These solutions have proved as effective as glucose-containing solutions for the correction of dehydration¹⁰. Moreover, they offer the additional benefit of a larger energetic supply and a reduction in feces output and diarrheal duration, thereby reducing the morbidity and treatment costs. This effect has been observed in children with cholera but not in cases of non-choleric¹¹ diarrhea. The substitution of glucose with other substrates, e.g. amino-acids, has yielded no therapeutic benefits to date¹¹.

Another way to reduce feces output and diarrheal duration is by adding *soluble fiber* to oral rehydration solutions. Fermentation of the fiber by colon microbiota produces short chain fatty acids (butyrate, propionate and acetate) that are absorbed by the colon mucosa and stimulate sodium, chlorine, and water absorption, reducing losses via feces¹². These acids also have a trophic effect on colon mucosa and probably exert an indirect effect on small intestine mucosa via hepatic synthesis of glutamine¹³. Trials on the use of oral rehydration solutions with soluble fiber¹⁴ have demonstrated that diarrheal duration is shortened, the volume of feces is reduced, and rehydration is more rapidly achieved with a smaller amount of solution.

Refeeding

Acute diarrhea is associated with increased catabolism and inflammatory stress and with a reduced nutrient intake due to anorexia or, sometimes, due to diet restrictions imposed as part of the treatment¹⁵. In fact, because of the risk of malnutrition, children should not undergo unnecessary fasting periods or diet restrictions¹⁶. There is evidence that maintenance of feeding during an acute diarrhea episode does not increase its duration and is even associated with an improvement in the nutritional condition and well-being of the child¹⁷. Once an adequate

de acetato y butirato. Los ensayos realizados con soluciones de rehidratación oral con fibra soluble¹⁴ han demostrado que se acorta el tiempo de duración de la diarrea, se disminuye el volumen de las heces, se consigue la rehidratación en menos tiempo y es menor la cantidad de solución de rehidratación oral que se consume.

Realimentación

Durante la diarrea aguda existe un catabolismo aumentado, además de un estrés inflamatorio y una disminución de la ingesta de nutrientes por anorexia y, a veces, por restricciones dietéticas impuestas como parte del tratamiento¹⁵. No se debe someter al niño a períodos de ayuno innecesarios ni a restricciones dietéticas, ya que pueden producir malnutrición¹⁶. Actualmente existe la evidencia de que durante un episodio de diarrea aguda, el hecho de mantener la alimentación no alarga la enfermedad y se asocia, además, a una mejoría en el estado nutricional y a un mayor bienestar del niño¹⁷.

Es fundamental reintroducir de forma precoz la ingesta de alimentos una vez asegurado un buen estado de hidratación, lo más tarde 24 horas tras el inicio de la rehidratación. Con ello se consigue evitar o disminuir el déficit calórico-proteico ligado a la enfermedad y ejercer un efecto trófico sobre el intestino y las secreciones digestivas¹⁷. La reintroducción de la alimentación se hará con leche materna o con la misma fórmula láctea que tomaba el niño con anterioridad, ya que la tolerancia a la lactosa es bastante elevada^{7,17,18}. La dilución de la fórmula o el uso de fórmulas sin lactosa no ha demostrado tener más efectos favorables que la toma de la fórmula con lactosa y sin diluir^{19,20}. Si el niño tomaba otros tipos de alimentos, se instaurará una alimentación variada y normal para su edad^{17,18}, si bien es conveniente que los alimentos sean nutritivos, de fácil digestión y absorción, de sabor agradable y carentes de efectos nocivos para el curso de la enfermedad. Se deben evitar los alimentos ricos en azúcares elementales, ya que su efecto osmótico puede empeorar la diarrea, o en grasas porque retrasan el vaciamiento del estómago.

La presencia de *fibra soluble* favorece la recuperación²¹, ya que se ha observado una disminución significativa de las deposiciones en número y volumen y mejoría en la consistencia

hydration status is achieved, early reintroduction of food intake is essential within 24 hr of the start of rehydration. This prevents or reduces the calorie-protein deficit associated with the disease and exerts a trophic effect on intestine and digestive secretions¹⁷. Food is reintroduced using maternal breast milk or the formula previously consumed by the child, since tolerance to lactose is relatively high^{7, 17, 18}. It has been demonstrated that diluted or lactose-free formulas do not have more favorable effects compared with undiluted lactose-containing formulas^{19, 20}. When the child has previously consumed other types of food, a varied diet that is normal for their age should be introduced^{17, 18}, ensuring that it is nourishing, easy to digest and absorb, with a pleasant taste and that it has no effects that might exacerbate the disease. Foods rich in essential sugars should be excluded from the diet, since their osmotic effect may aggravate the diarrhea. Fat-rich foods, which delay gastric emptying, should also be avoided.

The presence of *soluble fiber* favors recovery²¹, significantly decreasing the number and volume of depositions, improving the consistency of feces, and reducing the need for rehydration. Likewise, the refeeding of breast-fed infants with acute diarrhea by using lactose-free formula with added soluble fiber was shown to induce butyrate production and to reduce diarrheal duration, number of depositions, and liquid losses via feces²².

Drugs

Acute diarrhea is usually a self-limiting process that requires only a dietary approach²³. Systematic antibiotic treatment is not recommended. Intestinal motility inhibitors (opiates, anticholinergics), gastric secretion inhibitors (bismuth salts), and absorbing substances (cholestyramine, aluminum salts) have demonstrated no benefits and some have undesirable secondary effects in children. More recently, an enkephalinase inhibitor (raccadotril) was reported to be efficacious and well tolerated, and probiotics were described as having beneficial effects.

Intestinal microflora modifiers have proven useful in bacterial or viral diarrhea²⁴. *Lactobacillus* is the most widely used bacterial agent and has been shown to shorten diarrheal duration and reduce the number of depositions on the second day of treatment.

de las heces, así como una menor necesidad de rehidratación. Igualmente se ha comunicado que la adición de fibra soluble a una fórmula sin lactosa para la realimentación de lactantes con diarrea aguda induce la producción de butirato, disminuye el tiempo de duración de la diarrea, el número de deposiciones y la pérdida de líquido por las heces²².

Fármacos

La diarrea aguda suele ser un proceso autolimitado por lo que en general no precisa de modalidades terapéuticas distintas de las dietéticas²³. No está indicado el tratamiento sistemático con antibióticos, ni se ha demostrado efectos beneficiosos de fármacos inhibidores de la motilidad intestinal (opíaceos y anticolinérgicos), inhibidores de la secreción intestinal (sales de bismuto) o sustancias absorbentes (colestेरamina y sales de aluminio), teniendo algunos de ellos efectos secundarios indeseables en los niños. Recientemente se ha descrito la eficacia y buena tolerancia de un inhibidor de la encefalinasa (racecadotril), así como el efecto beneficioso de los probióticos.

El uso de agentes modificadores de la microflora intestinal ha demostrado efectos beneficiosos en el tratamiento de la diarrea de origen bacteriano o viral²⁴. Los agentes bacterianos más comúnmente empleados han sido *Lactobacillus*, que han mostrado un acortamiento en la duración de la diarrea y una disminución del número de deposiciones al segundo día de tratamiento.

RACECADOTRIL

Mecanismo de acción

Los neuropéptidos opíaceos se encuentran en el sistema nervioso central así como en los plexos mientéricos y submucosos del intestino, donde modulan la motilidad (receptores mu) y la secreción (receptores delta)²⁵. La activación de los receptores mu prolonga el tránsito intestinal y la activación de los receptores delta disminuyen la secreción intestinal de agua y electrólitos. El transporte de agua y electrólitos en la mucosa intestinal está regulado por cierto número de mensajeros locales (neuropéptidos, aminas, eico-

RACECADOTRIL

Action mechanism

Water and electrolyte transport in the intestinal mucosa is regulated by local messengers (neuropeptides, amines, eicosanoids). Most of them act via the mediation of AMP_c, activating or inhibiting its production from adenosine triphosphate. An increase in AMP_c is induced by endogenous (e.g., VIP or PGE₂) or exogenous agents (e.g., *V.cholerae* or *E.coli* toxins) and leads to net hypersecretion of water and electrolytes.

Opiate neuropeptides are localized in the central nervous system and in the intestine myenteric and submucosal plexuses, where they modulate motility (mu receptors) and secretion (delta receptors)²⁵. Activation of mu receptors prolongs intestinal transit and activation of delta receptors reduces intestinal secretion of water and electrolytes. It was discovered in 1975 that enkephalins activate delta receptors and inhibit adenylcyclase, inducing a decrease in AMP_c levels with the consequent reduction in water and electrolyte secretion. This antisecretory action is usually brief, given that enkephalins are rapidly degraded by the membrane peptidase enkephalinase²⁶, a member of the zinc metalloenzyme family. Enkephalinase is attached to cell membranes with its active site facing towards the extracellular fluid, allowing it to inactivate enkephalin immediately after release of this pentapeptide into the fluid. Racecadotril is a prodrug that is rapidly hydrolyzed in the organism into an active metabolite (tiorfan [BP 0.35]) that has a powerful and selective enkephalinase-inhibiting activity, thereby prolonging the antisecretory action of the enkephalins. Hence, racecadotril acts as an intestinal antisecretory agent.

Clinical pharmacology

The antidiarrhetic antisecretory action of racecadotril has been demonstrated in two experimental animal models, with diarrhea induced by choleric toxin in dogs or by ricine oil in rodents^{25,27}. Racecadotril was as potent as loperamide but did not prolong intestinal transit or favor bacterial growth in the small intestine because it does not act on mu receptors. The effects of racecadotril and loperamide on intestinal bacterial growth

sanoides). La mayoría de ellos actúan mediante la intermediación de AMP_c, activando o inhibiendo su producción a partir de ATP. El aumento de AMP_c está inducido por agentes endógenos, como VIP y PGE₂, o exógenos como la toxinas de *V. cholerae* y *E. coli*, y conduce a la hipersecreción neta de agua y electrolitos.

Las encefalinas, descubiertas en 1975, activan los receptores delta e inhiben la acción de la adenil-ciclasa, induciendo un descenso de los niveles de AMP_c y, como consecuencia, reducen la secreción de agua y electrolitos. Esta acción antisecretora es habitualmente fugaz, ya que las encefalinas son rápidamente degradadas, vía endopeptidasas, por la encefalinasa²⁶. La encefalinasa es una peptidasa de membrana que forma parte del grupo de las metaloenzimas del zinc. Se encuentra anclada a las membranas celulares y su lugar activo protuye a los líquidos extracelulares. Esta disposición permite a la peptidasa desempeñar su papel de inactivación de las encefalinas inmediatamente después de que hayan sido liberadas a los líquidos extracelulares. Racecadotril es un profármaco rápidamente hidrolizado en el organismo a un metabolito activo, BP 0.35 o tiorfan, que posee una potente y selectiva actividad inhibidora de la encefalinasa, lo que permite a las encefalinas ejercer de forma más duradera su acción antisecretora. Por tanto, racecadotril es un antisecretor intestinal.

Farmacología clínica

La actividad antidiarreica antisecretora de racecadotril se ha demostrado en animales en dos modelos experimentales: la inducida por la toxina colérica en el perro y por aceite de ricino en roedores^{25,27}. La potencia del fármaco fue comparable a loperamida, pero al no actuar sobre los receptores mu, no prolonga el tránsito intestinal ni favorece el crecimiento bacteriano en el intestino delgado. En cerdos gnotobióticos recién nacidos se estudió el efecto de racecadotril y loperamida sobre el crecimiento bacteriano intestinal de una cepa no patógena de *Escherichia coli*²⁸, observándose que el contenido intestinal de esta bacteria en los animales tratados con racecadotril era similar al grupo control, mientras que los animales tratados con loperamida tuvieron un recuento bacteriano significativamente superior que el grupo control o el grupo tratado con racecadotril.

of a non-pathogenic strain of *Escheria coli*²⁸ were studied in newborn gnotobiotic pigs. The intestinal content of the bacteria was similar between racecadotril-treated animals and controls but significantly higher in loperamide-treated animals than in racecadotril-treated and control animals.

Hinterleitner et al²⁹ used cholera toxin to induce intestinal secretion in a model employing segmental perfusion of the human proximal jejunum and reported that racecadotril prevented water and electrolyte secretion and significantly improved hydroelectrolytic status.

In volunteers with ricine oil-induced diarrhea and patients with infectious diarrhea, administration of racecadotril significantly reduced the feces volume, number of depositions, and durations of diarrhea and treatment versus placebo administration.³⁰ Moreover, racecadotril does not slow intestinal transit³¹, unlike opiates and loperamide^{32, 33}.

Various studies have confirmed that racecadotril induces no physiological changes in the endocrine, respiratory, or central nervous systems^{25, 30, 33, 34}, verifying its digestive specificity.

Clinical studies

The efficacy of racecadotril has been demonstrated in several clinical trials in adults and children with viral or bacterial diarrhea of variable intensity. At doses of 100 mg/8 hrs in adults and 1.5 mg/kg/hr in children³², racecadotril proved to be an effective and rapid antidiarrhetic, significantly reducing feces output, frequency of depositions, and all associated symptoms, and shortening recovery time. Adverse effects were recorded in 12% of adults receiving placebo, 11.5% of racecadotril-treated adults, and 23.7% of loperamide-treated adults, and in 9.33% of children receiving placebo, 10.04% of racecadotril-treated children, and 22% of loperamide-treated children. The differences in frequency of adverse events between loperamide and racecadotril treatment were statistically significant in both adult and child populations.

Hinterleitner et al²⁹ estudiaron el efecto antisecretor de racecadotril sobre la diarrea provocada por la toxina colérica en un modelo de perfusión segmentaria del yeyuno en el hombre. Observaron que el fármaco previno la secreción de agua y electrolitos, impidiendo de forma significativa las alteraciones hidroelectrolíticas que conlleva la toxina colérica.

La actividad de racecadotril frente a placebo sobre la diarrea experimental inducida por aceite de ricino en voluntarios así como en la diarrea aguda de origen infeccioso³⁰, mostró una disminución significativa del volumen de las heces, del número de evacuaciones fecales y de la duración de la diarrea y del tratamiento. Además, racecadotril no modifica el tiempo de tránsito intestinal³¹, al contrario de otros antidiarreicos, como los opiáceos y la loperamida, en los que está bien demostrado el enlentecimiento del tránsito intestinal^{32, 33}.

Diversos estudios han confirmado la ausencia de modificaciones fisiológicas inducidas por racecadotril sobre el sistema endocrino, el aparato respiratorio y el sistema nervioso central^{25, 30, 33, 34}, lo que verifica la especificidad digestiva del fármaco.

Estudios clínicos

La eficacia de racecadotril ha quedado demostrada en el curso de diversos estudios clínicos realizados en adultos y niños afectados de diarrea vírica o bacteriana de intensidad variable. A dosis de 100 mg/8 horas en adultos y de 1.5 mg/kg/horas en niños³², racecadotril ha demostrado su eficacia antidiarreica y su rapidez de acción, disminuyendo significativamente el peso de las heces, la frecuencia de las evacuaciones fecales, el tiempo de curación y todos los síntomas asociados referidos por los enfermos.

En lo que respecta a la presencia de efectos adversos, en adultos se detectaron en el 12% de los pacientes que tomaron placebo, en el 11.5 % de los pacientes tratados con racecadotril y en el 23.7 % de los pacientes que recibieron loperamida. Entre la población infantil, la incidencia global de acontecimientos adversos fue del 10.04 % en los niños que tomaron racecadotril, en el 22 % de los niños tratados con loperamida y del 9.33 % de los niños que recibieron placebo. Así pues, tanto en adultos como en niños se observó

Studies in adults

In a double-blind, randomized and placebo-controlled study of patients with severe acute diarrhea, Baumer et al.³⁰ reported a significant improvement in the racecadotril- versus placebo-treated group in recovery (93% vs. 76%) and associated symptoms and signs (4-fold less frequent) at their second visit. Hamza et al.³⁵, in a similar study of hospital patients with severe diarrhea of viral origin, observed a significant lower weight and number of depositions during the first 24 hrs in the racecadotril- versus placebo-treated group (335 ± 35 g vs. 499 ± 46 g). The drug and placebo were equally well tolerated.

Moraes et al.³⁶, in a multi-center, parallel, single-blind study of 336 patients with acute diarrhea, found a shorter diarrheal duration and recovery time in racecadotril-treated patients than in those administered with *Saccharomyces boulardii*, regardless of the severity of the diarrhea. The probability of recovery after two days of treatment was two-fold higher with racecadotril than with *Saccharomyces boulardii* in non-severe cases (42% vs. 21%) and nearly four-fold higher in severe cases (41% vs. 11%); after three days of treatment, 67% of the patients treated with *Saccharomyces boulardii*, 55% had recovered. Both drugs showed a good safety profile, with adverse effects in only 14 (6.8%) of the 207 racecadotril-treated patients and 14 (7.1%) of the 197 *Saccharomyces boulardii*-treated patients.

However, in a double-blind, randomized placebo-controlled study of 110 patients with cholera, Alam et al.³⁷ found no differences between racecadotril- and placebo-treated patients in any study variable, including total number of depositions, total oral rehydration solution intake, requirement for intravenous rehydration, and diarrheal duration.

Whereas some drugs, such as loperamide, are associated with constipation, abdominal pain and abdominal distension because they slow intestinal transit³³, the absence of adverse gastrointestinal effects has been confirmed by several studies of racecadotril treatments of diarrhea. Bergmann et al.³¹ measured orocecal transit time in a double-blind, randomized, crossed study of 12 healthy volunteers and found no difference between racecadotril (100 mg) - treated and placebo-treated individuals (282 ± 27 vs. 303 ± 32 min, respectively). Baumer et al.³⁰ randomly assigned

una diferencia significativa en relación con la incidencia de efectos adversos entre los grupos tratados con loperamida o racecadotril.

Estudios en adultos

Baumer et al³⁰, en un estudio doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, evaluaron pacientes afectados de diarrea aguda grave y observaron que la eficacia del tratamiento fue significativamente mejor tanto en los intervalos de curación en la segunda consulta (93 % vs 76 %), así como sobre los síntomas y signos asociados (4 veces menos frecuentes) en el grupo que tomó racecadotril frente a placebo. Hamza et al³⁵, en un estudio aleatorizado y doble ciego, llevado a cabo en pacientes hospitalarios con diarrea grave de origen vírico toxialimentario, observaron una disminución significativa del peso de las deposiciones durante las primeras 24 horas en relación con el placebo (335 ± 35 g vs 499 ± 46 g), así como una disminución significativa de su número. El fármaco fue bien tolerado y no hubo diferencias frente a placebo.

Moraes et al³⁶, en un estudio multicéntrico, paralelo y simple ciego, compararon la eficacia de racecadotril y *Saccharomyces boulardii* en 336 pacientes afectados de diarrea aguda; los resultados pusieron de manifiesto que el tratamiento con racecadotril dio lugar a una menor duración de la diarrea y a un tiempo de recuperación más corto, independientemente de la gravedad de la diarrea. La probabilidad de curación con racecadotril después de dos días de tratamiento fue dos veces mayor en los casos no graves (42 % vs 21 %) y casi cuatro veces mayor en los casos graves (41 % vs 11%); después de tres días de tratamiento, el 67 % de los pacientes tratados con racecadotril se habían recuperado mientras que los tratados con *Saccharomyces boulardii* se habían recuperado el 55 %. El perfil de seguridad del fármaco fue bueno, habiéndose observado efectos adversos en 14 de los 207 pacientes tratados con racecadotril (6.8 %) y 14 episodios en los 197 pacientes del otro grupo de estudio (7.1 %).

Sin embargo, Alam et al³⁷ en un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo, en el que se incluyeron 110 pacientes afectados de cólera, no encontraron diferencias entre los pacientes tratados con racecadotril o con pla-

193 patients with acute diarrhea to a 10-day course of treatment with racecadotril (100 mg) or placebo. Although the incidence of constipation was similar between the groups, abdominal pain (9.6% vs. 20.5%) and distension (18.3% vs. 34.7%) were significantly less frequent in the racecadotril-treated group. Likewise, Hamza et al³⁵ found abdominal distension in 5.6% of racecadotril treated patients versus 18.2% of those receiving placebo.

Rogé et al³⁸ compared racecadotril (100 mg/3 times/day) with loperamide (1.33 mg/3 times/day) in a double-blind randomized study of 69 patients with acute diarrhea. After the 7-day treatment, there was no difference in diarrheal duration, but constipation (8.1% vs. 31.3%), abdominal distension (27% vs. 50%) and abdominal pain (40.5% vs. 59.4%) were significantly less frequent in the racecadotril-treated versus loperamide-treated patients. Vetel et al³⁹ treated 157 acute diarrhea patients with racecadotril (100 mg/3 times/day) or loperamide (2 mg after each diarrheic deposition) and reported no differences in the duration or severity of the diarrhea or in the number of depositions but a lower percentage of patients with constipation in the racecadotril-treated group (9.8% vs. 18.7%). In a multi-center study, Prado⁴⁰ treated 945 acute diarrhea patients with racecadotril (100 mg/3 times/day) or loperamide (2 mg/3 times/day) until disappearance of symptoms (maximum 7 days). As above, no differences were found in diarrheal duration but a lower percentage of the racecadotril-treated group suffered secondary constipation (16% vs. 25%), abdominal distension (5.4 hrs vs. 24.4 hrs) or other adverse effects (14.2% vs. 23.9%). Very recently, Hwang-Huei Wang et al⁴¹ compared the efficacy, safety, and tolerability of racecadotril (100 mg/ 3 times/ day) with that of loperamide (2 mg/ 2 times/day) in a randomized parallel and single-blind study of 62 adults with acute diarrhea. Again, no differences were found in diarrheal duration, abdominal pain, or abdominal distension, but there was a significantly higher incidence of secondary constipation in the loperamide-treated group.

In conclusion, the efficacy and speed of action of racecadotril and loperamide treatments are equivalent in adults in terms of the number of depositions and recovery time, but there is a lower incidence of associated symptoms (abdominal distension and pain) and secondary constipation with racecadotril.

cebo, además del tratamiento estándar para el cólera, en todos los parámetros estudiados: total de heces emitidas, ingesta total de solución de rehidratación oral, número de pacientes que necesitaron de rehidratación intravenosa y duración de la diarrea.

Algunos de los fármacos utilizados en el tratamiento de la diarrea, como la loperamida, producen un enlentecimiento del tránsito intestinal y, como consecuencia, aparecen efectos adversos como estreñimiento, dolor abdominal y distensión abdominal³³. Diversos estudios han puesto de manifiesto la ausencia de efectos gastrointestinales adversos con el uso de racecadotril en el tratamiento de la diarrea. Bergmann et al³¹, llevaron a cabo un ensayo de asignación aleatoria, controlado con placebo, doble ciego y cruzado, en el que participaron 12 voluntarios sanos. Los participantes recibieron 100 mg de racecadotril o placebo y se les midió el tiempo de tránsito orocecal. Los resultados no mostraron diferencias en el tiempo de tránsito entre los dos grupos (282 ± 27 min. con racecadotril y 303 ± 32 con placebo). Baumer et al³⁰, estudiaron 193 pacientes afectados de diarrea aguda a los que se les administró, al azar, 100 mg de racecadotril o placebo durante 10 días. La incidencia de estreñimiento fue similar en ambos grupos, pero la incidencia de dolor abdominal (9.6 % vs 20.5 %) y distensión abdominal (18.3 % vs 34.7 %) fue significativamente más baja en el grupo que tomó racecadotril. Hamza et al³⁵, encontraron distensión abdominal en el 5.6 % de los pacientes tratados con racecadotril frente al 18.2 % de los pacientes que tomaron el placebo.

Rogé et al³⁸, compararon el efecto de racecadotril (100 mg/3 veces/día) y loperamida (1.33 mg /3 veces/día) en un estudio aleatorizado, doble ciego y en el que ambos se comparaban en paralelo, en 69 pacientes que padecían diarrea aguda. El tratamiento se llevó a cabo durante 7 días y no se constató diferencias en cuanto a la duración de la diarrea, pero al final del estudio el grupo racecadotril presentó menor incidencia que el grupo loperamida en cuanto al padecimiento de estreñimiento (8.1 % vs 31.3 %), distensión abdominal (27 % vs 50 %) o dolor abdominal (40.5 % vs 59.4 %). Vetel et al³⁹, en un estudio sobre 157 pacientes que padecían diarrea aguda y que fueron tratados con racecadotril (100 mg/3 veces/día) o loperamida (2 mg después de cada deposición diarreica), encontraron que

Studies in children

Racecadotril has been proposed as a good drug for the treatment of acute diarrhea in children, although some doubts remain⁴². In a double-blind, randomized, and placebo-controlled study of 135 children (aged 3-5 months) admitted to hospital with acute diarrhea, Salazar-Lindo et al⁴³ treated 68 with racecadotril (1.5 mg/kg/8 hrs) and 67 with placebo, always together with a oral rehydration solution. The children receiving the drug showed significantly lower total feces weight at 48 hrs ((92 ± 12 g/kg vs. 170 ± 15 g/kg), total feces weight to recovery (157 ± 27 g/kg vs. 331 ± 39 g/kg), and oral rehydration solution intake. Diarrheal duration was shorter in patients with negative (28 h vs. 52 h) or positive (28 h vs. 72 h) rotavirus versus placebo-treated children. Racecadotril was well tolerated and there were only seven adverse events, all mild and transient. The authors concluded that administration of racecadotril to breast-fed infants and children is safe and well tolerated and reduces the severity and duration of diarrhea.

Cézard et al⁴⁴ carried out a multi-center, double-blind, parallel, placebo-controlled study in 172 children (aged 3 months to 4 yrs) hospitalized for acute diarrhea. All received oral rehydration therapy, and 89 were treated with racecadotril (1.5 mg/kg/8 hours) and 83 with placebo. The racecadotril-treated group showed significantly lower 24-hr and 48-hr fecal outputs, diarrheal duration (8 hrs vs. 26 hrs), oral rehydration solution intake, and dehydration incidence (24.1 % vs. 53.3 %). The efficacy of the drug was not influenced by presence of rotavirus. Adverse reactions were recorded in both the drug (10 cases) and placebo (11 cases) groups. The study demonstrated that racecadotril shortens the course of acute diarrhea in children, reduces the need for oral rehydration, improves hydrolytic disorders, and has a good tolerability and safety profile.

Turk et al⁴⁵, in a multi-center, randomized, double-blind study controlled by double placebo, compared racecadotril (1.5 mg/kg/8 hrs) with loperamide (0.03 mg/kg) in the treatment of 102 children (2 - 10 yrs). No significant differences were found in fecal output or diarrheal duration. However, there were differences in tolerance, with a lower incidence of constipation and fewer associated treatment modifications in the patients receiving racecadotril.

si bien no existían diferencias en cuanto a la duración y gravedad de la diarrea y el número de deposiciones, el porcentaje de pacientes con estreñimiento fue menor en el grupo tratado con racecadotril (9.8 % vs 18.7 %). Prado⁴⁰ publica los resultados de un estudio multicéntrico llevado a cabo sobre 945 pacientes con diarrea aguda y que fueron tratados con racecadotril (100 mg/3 veces/día) o loperamida (2 mg/3 veces/día) hasta la desaparición de los síntomas (máximo 7 días). Como en los estudios referidos con anterioridad, no encontraron diferencias en relación con la duración de la diarrea pero sí fue menor la incidencia en el grupo tratado con racecadotril de estreñimiento secundario (16 % vs 25 %), distensión abdominal (5.4 horas vs 24.4 horas), así como en el conjunto de efectos adversos (14.2 % vs 23.9 %). Muy recientemente, Hwang-Huei Wang et al⁴¹ han comparado la eficacia, seguridad y tolerabilidad de racecadotril (100 mg/3 veces/día) y loperamida (2 mg/2 veces/día) mediante un estudio aleatorizado, paralelo y ciego, en 62 adultos que padecían diarrea aguda; no hubo diferencias en cuanto a la duración de la diarrea, dolor abdominal y distensión abdominal, pero sí en la presencia de estreñimiento secundario cuya incidencia fue significativamente mayor en el grupo tratado con loperamida.

Así pues, se puede concluir que en pacientes adultos la eficacia y rapidez de acción del tratamiento con racecadotril o con loperamida fueron equivalentes en cuanto al número de deposiciones y al plazo de curación, pero que el tratamiento con racecadotril da lugar a una menor incidencia de síntomas asociados (distensión y dolor abdominal) y de estreñimiento secundario.

Estudios en niños

Racecadotril ha sido propuesto como un buen fármaco para el tratamiento de la diarrea aguda en el niño, si bien en la actualidad aún siguen existiendo ciertas dudas al respecto⁴². Salazar-Lindo et al⁴³, llevaron a cabo un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, en el que se incluyeron a 135 niños de edades comprendidas entre 3 meses y 35 meses y hospitalizados por diarrea aguda: 68 niños tratados con racecadotril (1.5 mg/kg/8 horas) y 67 con placebo, junto con solución de rehidratación oral en todos los casos. Los resultados mostraron una

Cojocarú et al⁴⁶ studied the number of Emergency Room visits, number of depositions, and severity of symptoms during the first 48 hrs in 166 children (3 months – 3 yrs) with acute diarrhea. The need for a second visit was less frequent (14/76 vs. 27/78), number of depositions was lower (6.8 ± 3.8 vs. 9.5 ± 4.5), total diarrheal duration was shorter (97.2 ± 35.6 hours vs. 137.7 ± 42.4 hours), hydration status was better and a lower number of hospitalizations were required in the children treated with racecadotril compared with those who were not.

It can therefore be concluded that the administration of racecadotril to breast-fed infants and children is safe and well tolerated and reduces the duration and severity of diarrhea.

menor duración de la diarrea, una disminución significativa de la emisión total de heces a las 48 horas (92 ± 12 g/kg vs 170 ± 15 g/kg) y de la cantidad total de heces hasta la recuperación (157 ± 27 g/kg vs 331 ± 39 g/kg) y una menor ingesta de solución de rehidratación oral en el grupo de niños que recibieron el fármaco. Así mismo, la duración de la diarrea fue menor tanto en pacientes rotavirus negativo (28 h vs 52 h) como en pacientes rotavirus positivo (28 h vs 72 h). Racecadotril fue bien tolerado y sólo hubo siete acontecimientos adversos, todos ellos leves y transitorios. Los autores concluyeron que la administración de racecadotril en lactantes y niños es segura y bien tolerada y disminuye la severidad y la duración de la diarrea.

Cézard et al⁴⁴, llevaron a cabo un estudio multicéntrico, doble ciego, paralelo y controlado con placebo, en el que se incluyeron 172 niños, de edades entre 3 meses y 4 años, hospitalizados por diarrea aguda, 89 tratados con racecadotril (1.5 mg/kg/8 horas) y 83 con placebo, además de terapia de rehidratación oral. En el grupo tratado con racecadotril fue significativamente menor el gasto fecal a las 24 y 48 horas, la duración media de la diarrea (8 horas vs 26 horas), el consumo de solución de rehidratación oral y la incidencia de deshidratación (24.1 % vs 53.3 %). La eficacia del fármaco no se vio condicionada por la presencia de rotavirus. Se registraron reacciones adversas tanto en el grupo del fármaco (10 casos) como en el grupo placebo (11 casos). El estudio demostró que racecadotril acorta el curso de la diarrea aguda en niños, disminuye la necesidad de rehidratación oral y mejora el trastorno hidroelectrolítico, todo ello con un buen perfil de tolerabilidad y seguridad.

Turk et al⁴⁵, en un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con doble placebo, compararon la eficacia de racecadotril (1.5 mg/kg/8 horas) y loperamida (0.03 mg/kg) en 102 niños de 2 a 10 años de edad. No se encontraron diferencias significativas en cuanto a la eficacia en relación con el gasto fecal o la duración de la diarrea. Sin embargo, estos dos tratamientos diferían de forma significativa en relación a su tolerancia, habiéndose observado una menor incidencia de estreñimiento y un menor número de modificaciones de los tratamientos asociados en aquellos pacientes que recibieron racecadotril.

Cojocarú et al⁴⁶ estudiaron 166 niños (3 meses – 3 años) con diarrea aguda. Evaluaron el número de visitas al Servicio de Urgencias dependiendo de si recibían o no racecadotril, así como el número de evacuaciones y la severidad del cuadro durante las primeras 48 horas. En los niños tratados con racecadotril se necesitó con menor frecuencia una segunda consulta médica (14/76 vs 27/78), fue menor el número de evacuaciones (6.8 ± 3.8 vs 9.5 ± 4.5), así como menor fue la duración total de la diarrea (97.2 ± 35.6 horas vs 137.7 ± 42.4 horas), mantuvieron un mejor estado de hidratación y en menor número fue necesaria la hospitalización.

Así pues, teniendo en cuenta los resultados de los estudios publicados hasta la fecha, se puede concluir que la administración de racecadotril en lactantes y niños es segura y bien tolerada y que disminuye la duración y la severidad de la diarrea.

BIBLIOGRAFÍA/BIBLIOGRAPHY

1. Farthing MJG. Diarrhoea: a significant worldwide problem. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 14: 65 – 69.
2. Farthing MJG. Acute diarrhea: pathophysiology. In: Gracey M, Walker-Smith JA, eds. *Diarrheal disease. Nestlé Nutrition Workshop Series*, vol. 38. Vevey: Nestec Ltd / Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997; p 55 – 73.
3. Cohen MB, Lancy DW. Diarrea infecciosa. En: Wyllie R, Hyams JS, eds. *Gastroenterología pediátrica*. México: McGraw-Hill Interamericana, 2001; p 395 – 419.
4. Hirschhorn N. The treatment of acute diarrhea in children: An historical and physiological perspective. *Am J Clin Nutr* 1980; 33: 637 – 663.
5. Booth I, Cunha-Ferreira R, Desjeux JF. Recommendations for composition of oral rehydration solutions for the children of Europe. Report of an ESPGAN working group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992; 14: 113 – 115.
6. Fontaine O. Multicentre evaluation of reduced-osmolarity oral rehydration salts solution. International Study Group on Reduced-osmolarity ORS Solutions. *Lancet* 1995; 345: 282 – 285.
7. Armon K, Stephenson T, MacFaul R, Eccleston P, Werneke U. An evidence and consensus based guideline for acute diarrhoea management. *Arch Dis Child* 2001; 85: 132 – 142.
8. Guandalini S. Treatment of acute diarrhea in the new millennium. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: 480 – 489.
9. Molla M, Molla A. Cereal based oral rehydration in the treatment of diarrhea. In: Gracey M, Walker-Smith JA, eds. *Diarrheal disease. Nestlé Nutrition Workshop Series*, vol. 38. Vevey: Nestec Ltd / Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997; p 125 – 138.
10. Gore JM, Fontaine O, Pierce NF. Impact on rice based oral rehydration solution on stool output and duration on diarrhea: meta-analysis of 13 clinical trials. *BMJ* 1992; 304: 287 – 291.
11. Bhan MK, Mahalanabis D, Fontaine O, Pierce NF. Clinical trials of improved oral rehydration salt formulations: a review. *Bull World Health Organ* 1994; 72: 945 – 955.
12. Desjeux JF. Can malabsorbed carbohydrates be useful in the treatment of acute diarrhea?. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31: 499 – 502.
13. Ronbeau JL, Kripke SC. Metabolic and intestinal effects of short-chain fatty acids. *JPEN* 1990; 14: 181S – 185S.
14. Alam NH, Meier R, Schneider H, Sarker SA, Bardhan PK, Mahalanabis D, et al. Partially hydrolyzed guar gum-supplemented oral rehydration solution in the treatment of acute diarrhea in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31: 503 – 507.
15. Suárez L. Gastroenteritis aguda: rehidratación oral y tratamiento nutricional. ¿Hacemos lo que debemos hacer?. *An Esp Pediatr* 2001; 55: 2 – 4.
16. Baker SS, Davis AM. Hypocaloric oral therapy during an episode of diarrhea and vomiting can lead to severe malnutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 27: 1 – 5.
17. Walker-Smith JA, Sandhu BK, Isilaeni E, Banchini G, van Caille-Bertrand M, Diaz JA, et al. Guidelines prepared by the ESPGAN Working Group on Acute Diarrhoea. Recommendations for feeding in childhood gastroenteritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 24: 619 – 620.

18. AAP. Provisional Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Acute Gastroenteritis. Practice parameter: The management of acute gastroenteritis in children. *Pediatrics* 1996; 97: 424 – 433.
19. Brow KH, Peerson JM, Fontaine O. Use nonhuman milks in the dietary management of young children with acute diarrhea: a meta-analysis of clinical trials. *Pediatrics* 1994; 93: 17 – 27.
20. Sandhu BK, Isolauri E, Walker-Smith JA, Banchini G, van Caille-Bertrand M, Diaz JA, et al. A Multicentre study on behalf of the European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. Working Group on Acute Diarrhea. Early feeding in childhood gastroenteritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 24: 523 – 527.
21. Rabbanik GH, Fuchs GJ, Tekka T, Majid N, Khatun M, Fuchs GJ. Clinical studies in persistent diarrhea: dietary management with green banana or pectin in Bangladeshi children. *Gastroenterology* 2001; 121: 554 – 560.
22. Tormo R, Infante D, Bergadá A. Butyrate production in infants fed a hydrolysed guar gum enriched lactose free formula. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32: 204.
23. Guerrero J. Valoración crítica del tratamiento medicamentoso en la diarrea infecciosa. *An Esp Pediatr* 1986; 25: 279 – 287.
24. van Niel CW, Feudtner C, Garrison MM, Christakis DA. Lactobacillus therapy for acute infectious diarrhea in children: a meta-analysis. *Pediatrics* 2002; 109: 678 – 684.
25. Schwartz JC. Racecadotril: a new approach to the treatment of diarrhoea. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 14: 75 – 79.
26. Turvill JL, Farthing MGJ. Enkephalins and enkephalinase inhibitors in intestinal fluid and electrolyte absorption. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9: 877 – 880.
27. Primi MP, Bueno L, Baumer O, Berard H, Lecomte JM. Racecadotril demonstrated intestinal antisecretory activity in vivo. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13 (suppl 6): 3 – 7.
28. Duval-Ifah Y, Berard H, Baumer P, Guillaume P, Ribaud p, Joulin Y, Lecomte JM. Effects of racecadotril and loperamide on bacterial proliferation and on the central nervous system of the newborn gnotobiotic piglet. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13 (suppl 6): 9 – 14.
29. Hinterleitner TA, Petritsch W, Dimsity G, Berard H, Lecomte JM, Krejs GJ. Acetorphan prevents cholera-toxin-induced water and electrolyte secretion in the human jejunum. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9: 887 – 891.
30. Baumer P, Danquechin E, Bertrand J, Vetel JM, Schwartz JC, Lecomte JM. Effects of acetorphan, and enkephalinase inhibitor, on experimental and acute diarrhoea. *Gut* 1992; 33: 753 – 758.
31. Bergmann JF, Chaussade S, Couturier D, Baumer P, Schwartz JC, Lecomte JM. Effects of acetorphan, and antidiarrhoeal enkephalinase inhibitor, on oro-caecal and colonic transit times in healthy volunteers. *Aliment Pharmacol Ther* 1992; 6: 305 – 313.
32. Huijghebaert S, Awouters F, Tytgat GNJ. Racecadotril versus loperamide. Antidiarrheal research revisited. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 239 – 250.
33. Lecomte JM. An overview of clinical studies with racecadotril in adults. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 14: 81 – 87.
34. Tiorfan®. Monografía del producto. Ferrer Internacional S.A. Barcelona.
35. Hamza H, Ben Califa H, Baumer P, Berard H, Lecomte JM. Racecadotril versus placebo in the treatment of acute diarrhoea in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13 (suppl. 6): 15 – 19.
36. Moraes E, Chinzon D, Coelho LG, Fernandes TF, Haddad MT, e Grupo Brasileiro de Pesquisa do Racecadotril. Estudo multicêntrico de grupos paralelos, randomizado, cego para o investigador, para avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade do racecadotril versus *Saccharomyces boulardii* no tratamento da diarréia aguda em adultos. *Rev Bras Med* 2001; 58: 65 – 74.
37. Alam NH, Ashraf H, Khan WA, Karim MM, Fuchs GJ. Efficacy and tolerability of racecadotril in the treatment of cholera in adults: a double blind, randomised, controlled clinical trial. *Gut* 2003; 52: 1419 – 1423.
38. Rogé J, Baumer P, Berard H, Schwartz JC, Lecomte JM. The enkephalinase inhibitor, acetorphan, in acute diarrhea: a double-blind controlled clinical trial versus loperamide. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28: 352 – 354.
39. Vetel JM, Berard H, Fretault N, Lecomte JM. Comparison of racecadotril and loperamide in adults with acute diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13 (suppl 6): 21 – 26.
40. Prado D, the Global Adult Racecadotril Study Group. A multinational comparison of racecadotril and loperamide in the treatment of acute watery diarrhoea in adults. *Scan J Gastroenterol* 2002; 37: 656 – 661.
41. Hwang-Huei Wang, Ming-Jium Shieh, Kuan-Fu Liao. A blind, randomized comparison of racecadotril and loperamide for stopping acute diarrhea in adults. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 1540 – 1543.
42. Bhan MK, Bhatnagar S. Racecadotril-Is there enough evidence to recommend it for treatment of acute diarrhea?. *Indian Pediatr* 2004; 41: 12034 – 1204.
43. Salazar-Lindo E, Santisteban-Ponce J, Cheawoo E, Gutiérrez M. Racecadotril in the treatment of acute watery diarrhea in children. *N Engl J Med* 2000; 343: 463 – 467.
44. Cézard JP, Duhamel JF, Meyer M, Pharaan I, Brellaiche M, Maurage C, et al. Efficacy and tolerability of racecadotril in acute diarrhea in children. *Gastroenterology* 2001; 120: 799 – 805.
45. Turck D, Berard H, Fretault N, Lecomte JM. Comparison of racecadotril and loperamide in children with diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13 (suppl 6): 27 – 32.
46. Cojocar B, Bouquet N, Timsit S, Wille C, Boursiquot C, Marcombes F, et al. Effect du racécadotril sur le recours aux soins dans le traitement des diarrhées aiguës du nourrisson et de l'enfant. *Arch Pédiatr* 2002 ; 8 : 774 – 779.